

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 8月30日

出願番号

Application Number:

特願2002-255626

[ST.10/C]:

[JP2002-255626]

出願人

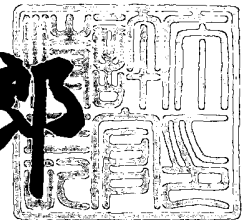
Applicant(s):

ファイザー製薬株式会社

2003年 5月23日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3037859

【書類名】 特許願

【整理番号】 1024428

【提出日】 平成14年 8月30日

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 C12Q 1/00

【発明の名称】 遺伝子多型を有する薬物代謝酵素チトクロムP450の
PM肝細胞を用いた、PMの薬物動態を予測するための
評価方法

【請求項の数】 6

【発明者】

【住所又は居所】 愛知県知多郡武豊町字五号地2番地 ファイザー製薬株
式会社 中央研究所内

【氏名】 嶋田 薫

【発明者】

【住所又は居所】 愛知県知多郡武豊町字五号地2番地 ファイザー製薬株
式会社 中央研究所内

【氏名】 高島 忠之

【特許出願人】

【識別番号】 000204343

【氏名又は名称】 ファイザー製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100077517

【弁理士】

【氏名又は名称】 石田 敬

【電話番号】 03-5470-1900

【選任した代理人】

【識別番号】 100092624

【弁理士】

【氏名又は名称】 鶴田 準一

【選任した代理人】

【識別番号】 100108903

【弁理士】

【氏名又は名称】 中村 和広

【選任した代理人】

【識別番号】 100082898

【弁理士】

【氏名又は名称】 西山 雅也

【選任した代理人】

【識別番号】 100081330

【弁理士】

【氏名又は名称】 樋口 外治

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 036135

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 遺伝子多型を有する薬物代謝酵素チトクロムP450のPM肝細胞を用いた、PMの薬物動態を予測するための評価方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 遺伝子多型を有するチトクロムP450分子種のPMの肝細胞と被験化合物を培養液中で反応させることを含む、PMの薬物動態を予測するための評価方法。

【請求項2】 前記培養液を所定温度において、かつ、所定時間にわたり培養して反応を進行せしめ、速度論的な解析を行なうことを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記チトクロムP450遺伝子多型が、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2A6、CYP1A1、CYP1A2、及びCYP2E1から成る群から選ばれる、請求項1に記載の方法。

【請求項4】 前記チトクロムP450遺伝子多型がCYP2D6、CYP2C9、及びCYP2C19から成る群から選ばれる、請求項3に記載の方法。

【請求項5】 前記チトクロムP450遺伝子多型がCYP2D6である、請求項3に記載の方法。

【請求項6】 請求項1に記載のPMの薬物動態を予測するための評価方法に使用するための、遺伝子多型を有するチトクロムP450分子種のPMの肝細胞、及び培養液を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、遺伝子多型を有するチトクロムP450分子種のPMの肝細胞を用いた、PMの薬物動態を予測するための評価方法に関する。特に、本発明は、上記遺伝子多型CYP2D6、CYP2C9又はCYP2C19を有するPMの肝細胞を用いた、PMの薬物動態を予測するための評価方法及びそのためのキットに関する。

【0002】

【従来の技術】

臨床において、薬物相互作用が大きな問題となっているが、その原因の代表的なものの一つに併用薬による薬物代謝酵素の阻害や誘導がある。これらの問題点の有無を早期に把握し、危険を回避することは、医薬品の適正使用の観点から、非常に重要である。

【0003】

薬理活性とともに、薬物動態及び毒物学的特性は、臨床における医薬候補の成功のために決定的な要因である。臨床試験に関連する多大な費用と時間がかかるので、ヒトの薬理学的及び毒物学的特性が医薬開発の臨床試験前に決定されることのできれば理想的である。前臨床試験を、非ヒト実験動物を使用して行なうこともできるが、バイオトランスフォーメーションにおける種間差異に因り、実験動物を使用して得られた結果が、生体異物の薬理学的及び毒物学的効果に関して、ヒトにおける臨床試験結果を予測することができないことも多々ある。

【0004】

生体異物のバイオトランスフォーメーションにおける種間差異の主な要因は、薬剤代謝酵素、特に、チトクロムP450 (CYP) 遺伝子多型を含むアイソフォーム (i s o f o r m) における差異である。肝臓は薬物代謝のための主要な臓器であるため、ヒト特異的薬物特性の評価のために、ヒト肝由来実験系が使用されてきた。これらヒト肝由来実験系には、肝細胞及び肝臓スライスなどの細胞を用いたもの、並びに無細胞の、例えば、ホモジネート、S9、ミクロソーム、及びサイトソル (c y t o s o l) がある。

【0005】

A. Guillouzo et al., Chemico- Biological Interactions 121 (1999) 7-16
中には、遊離肝細胞の長期間の保存のためには液体窒素中での冷凍保存が好ましいことなどが記載されている（非特許文献1参照。）。非特許文献1は、肝細胞を用いてPMの薬物動態を評価することができることについて何ら記載していない。

【0006】

A. P. Li et al., *Chemico-Biological Interactions* 121 (1999) 17-35中には、速度論的な解析により凍結肝細胞と非凍結肝細胞の性質を比較したことなどが記載されている（非特許文献2参照。）。非特許文献2は、肝細胞を用いてPMの薬物動態を評価することができることについて何ら記載していない。

【0007】

A. P. Li et al., *Chemico-Biological Interactions* 121 (1999) 117-123中には、肝細胞の有用性に関して記載されている（非特許文献3参照。）。非特許文献3は、肝細胞を用いた試験に関して、代謝、毒性、薬物相互作用、酵素誘導、サイトカインやホルモンの影響の評価などが挙げられているものの、肝細胞を用いてPMの薬物動態を評価することができることについては、何ら記載していない。

【0008】

Chladeck J. et al., *Eur J Clin Pharmacol* (2000) 56: 651-657中には、デキストロメトルファン（DM）がチトクロムP450 2D6（CYP2D6）のインビボにおける活性を評価するためのプローブとして広く使用されていること、健康な白人種における尿と血漿中でのDMからデキストロルファン（DEX）への代謝率（Metabolic Ratio）の比較結果、が記載されている（非特許文献4参照。）。

【0009】

以上、本願出願前には、PMの肝細胞を用いた、PMの薬物動態評価系は知られていない。

【0010】

【非特許文献1】

A. Guillouzo et al., *Chemico-Biological Interactions* 121 (1999) 7-16。

【0011】

【非特許文献2】

A. P. Li et al., *Chemico-Biological Interactions* 121 (1999) 17-35。

【0012】

【非特許文献3】

A. P. Li et al., *Chemico-Biological Interactions* 121 (1999) 11
7-123.

【0013】

【非特許文献4】

Chladeck J. et al., *Eur J Clin Pharmacol* (2000) 56: 651-657.

【0014】

【発明が解決しようとする課題】

PMのヒトの薬物動態を予め評価することができる簡便なインビトロの評価系が望まれている。

【0015】

【課題を解決するための手段】

そこで、本発明者は、上記課題を解決すべく、ヒト遊離肝細胞を用いた代謝試験に着手した。

【0016】

薬物代謝酵素チトクロムP450には遺伝多型が知られているものがあり、臨床において、代謝能の違いによる毒性や薬効の発現に大きなばらつきが発生する原因のひとつとなっている。すなわち、遺伝多型が知られているチトクロムP450のうち、CYP2D6の遺伝子が欠損・変異した結果として活性が著しく低いPM凍結ヒト遊離肝細胞を用い、PMの薬物動態（代謝）が予見できるかどうかを検討した。

【0017】

上記の検討を重ねた結果、本発明者は、遺伝多型が知られている薬物代謝酵素チトクロムP450のうち、CYP2D6のPMの凍結遊離肝細胞を用いることにより、PMの体内薬物動態（代謝）が予見できることを発見し、本発明を完成するに至った。

【0018】

すなわち、本発明の1の態様においては、遺伝子多型を有するチトクロムP4

50分子種のPMの肝細胞と被験化合物を培養液中で反応させることを含む、PMの薬物動態を予測するための評価方法が、提供される。

【0019】

前記評価方法において、培養液を所定温度において、かつ、所定時間にわたり培養して反応を進行せしめ、速度論的な解析を行なうことができる。

【0020】

前記チトクロムP450遺伝子多型は、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2A6、CYP1A1、CYP1A2、及びCYP2E1から成る群から選ばれることができる。好ましくは、前記チトクロムP450遺伝子多型はCYP2D6、CYP2C9、及びCYP2C19から成る群から選ばれる。前記チトクロムP450遺伝子多型がCYP2D6であることもできる。

【0021】

前記ヒトPMの肝細胞は、特に限定されるものではなく接着肝細胞を用いることができる。

【0022】

反応温度は、特に限定されるものではないが、好ましくは体温付近の36.5～37.5℃である。

【0023】

反応時間は、特に限定されるものではなく、被験化合物によって異なってもよい。好ましくは、4時間以内であり、より好ましくは、2時間以内である。所望する時間ごと（例えば、0分、0.5時間、1時間、2時間）にサンプリングして、反応を停止してもよい。

【0024】

培養液は、クレブスヘンセライト緩衝液（Krebs Henseleit buffer）など一般的に用いられているものでもよいし、何か適当な担体を加えたものでもよい。すなわち、酵素活性に影響のないものであればどのようなものでも培養液として用いることができる。

【0025】

本発明の他の態様においては、前記PMの薬物動態を予測するための評価方法に使用するための、チトクロムP450遺伝子多型を有するPMの肝細胞、及び培養液を含むキットが、提供される。

【0026】

本明細書中に使用するとき、用語「チトクロムP450分子種のPM (Poor Metabolizer) とは、遺伝子の変異、欠損又は発現の調節などにより、ある特定のチトクロムP450分子種の酵素活性が通常のヒトよりも低いヒトをいう。現在、遺伝子多型として、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2A6、CYP1A1、CYP1A2、CYP2E1などが知られているが、将来新たな遺伝子多型を有するチトクロムが発見される可能性があり、その場合も、本発明の方法で各遺伝子多型のPMの体内薬物動態を予測できる。

【0027】

本明細書中に使用するとき、「速度論的な解析」とは、被験化合物の消失速度、代謝物の生成速度などを数学的・統計的な手法により解析することをいう。

【0028】

以下の実施例中に例示するように、本発明においては、遺伝多型が知られている薬物代謝酵素チトクロムP450のうち、CYP2D6のPM凍結ヒト遊離肝細胞を用い、PMの薬物動態（代謝）が予見できるかどうかを、CYP2D6の基質であるデキストロメトルファン（DM）をプローブとして検討した。

【0029】

デキストロメトルファン（DM）の主な代謝経路を図1に示す。デキストロメトルファン（DM）の代謝は、臨床においては、N-脱メチル化、O-脱メチル化とそれに続くグルクロン酸抱合が進行することが知られている。CYP3A4は、N-脱メチル化反応を、そしてCYP2D6はO-脱メチル化反応を触媒する。通常の代謝能を有するCYP2D6のEM (Extensive Metabolizer) においては、CYP2D6によるO-脱メチル化が主に進行し、CYP3A4によるN-脱メチル化は主たる代謝経路ではない。一方、CYP2D6のPMにおいては、CYP2D6の代謝能が十分でないために、O-脱メ

チル化の補償的代謝経路としてN-脱メチル化が主に進行することが知られている（例えば、非特許文献4参照）。本発明に係る評価系においても、臨床結果と同様の補償的代謝反応が観察された。したがって、チトクロムP450分子種のPMの肝細胞を用いて、上記分子種と被験化合物を培養液中で反応させれば、上記各チトクロムP450分子種のPMの体内薬物動態を予測できる。

【0030】

上述のように、PM肝細胞を用いた評価系は従来知られていない。したがって、本発明に係るヒトPMの肝細胞を用いた代謝評価試験は、臨床試験前にPMのヒトの薬物動態（代謝パターン）を把握できることから、臨床試験の予見性を高めるために極めて有用で応用性の広い評価法であるといえる。

【0031】

薬物代謝酵素チトクロムP450には、CYP2D6以外にもいくつかの遺伝子多型、CYP3A4、CYP3A5、CYP3A7、CYP2C9、CYP2C19、CYP2A6、CYP1A1、CYP1A2、CYP2E1などが知られているが、これら遺伝子多型のPM肝細胞もCYP2D6のものと同様に、本発明に係る評価系において使用することができる。

【0032】

以下の実施例においては、CYP2D6のPMの肝細胞を用いたが、CYP2D6以外の分子種の、PMの体内薬物動態の評価系として以下のものを挙げることができる。

【0033】

CYP2C19の被験化合物として、例えば、S-メフェニトイン（S-mephenytoin）やオメプラゾール（omeprazole）を選び、CYP2C19のPMの凍結ヒト肝細胞を用いて、以下の実施例と同様の方法により、本発明に係る評価方法を実施することができる。未変化体及び代謝物の測定には、既知の方法を用いることができる。CYP2C19のPMの凍結ヒト肝細胞として、米国In Vitro Technologies（IVT）社で調製されたロットHH-092、HH-016、HH-023などを用いることができる。

【0034】

CYP1A2の被験化合物として、例えば、エトキシレゾルフィン (ethoxyresorufin) やカフェイン (caffeine) を選び、CYP1A2のPMの凍結ヒト肝細胞を用いて、以下の実施例と同様の方法により、本発明に係る評価方法を実施することができる。未変化体及び代謝物の測定には、既知の方法を用いることができる。

【0035】

CYP2C9の被験化合物として、例えば、フェニトイン (phenytoin)、トルブタミド (tolubutamide)、イブプロフェン (ibuprofen)、ジクロフェナック (diclofenac)、ワルファリン (warfarin)、ナプロキセン (naproxen) を選び、CYP2C9のPMの凍結ヒト肝細胞を用いて、以下の実施例と同様の方法により、本発明に係る評価方法を実施することができる。未変化体及び代謝物の測定には、既知の方法を用いることができる。CYP2C9のPMの凍結ヒト肝細胞として、米国 In Vitro Technologies (IVT) 社で調製されたロット HH-046、HH-056、HH-074 などを用いることができる。

【0036】

CYP2A6の被験化合物として、例えば、クマリン (coumarin)、ニコチン (nicotine) を選び、CYP2A6のPMの凍結ヒト肝細胞を用いて、以下の実施例と同様の方法により、本発明に係る評価方法を実施することができる。未変化体及び代謝物の測定には、既知の方法を用いることができる。

【0037】

CYP2E1の被験化合物として、例えば、クロロソキサゾン (chlorzoxazone)、アセタミノフェン (acetaminophen) を選び、CYP2E1のPMの凍結ヒト肝細胞を用いて、以下の実施例と同様の方法により、本発明に係る評価方法を実施することができる。未変化体及び代謝物の測定には、既知の方法を用いることができる。

【0038】

CYP3Aの被験化合物として、例えば、ミダゾラム (midazolam)、ニフェジピン (nifedipine)、テストステロン (testosterone) を選び、CYP3AのPMの凍結ヒト肝細胞を用いて、以下の実施例と同様の方法により、本発明に係る評価方法を実施することができる。未変化体及び代謝物の測定には、既知の方法を用いることができる。

【0039】

以下の実施例及び添付図面により、本発明を詳細に説明するが、これらにより、本発明の範囲が限定されるものと解釈されるべきではない。

【0040】

【実施例】

実施例1：試験方法

CYP2D6の基質として、デキストロメトルファン (DM: dextromethorphan、鎮痛薬) を選び、代謝反応を評価するための予備検討を行った。デキストロメトルファン (DM) の主な代謝経路を図1に示す。DMの代謝は、臨床においては、N-脱メチル化、O-脱メチル化とそれに続くグルクロン酸抱合が進行することが知られている。CYP3A4はN-脱メチル化、CYP2D6はO-脱メチル化反応を触媒する。CYP2D6のPMにおいては、O-脱メチル化の補償的代謝経路としてN-脱メチル化が進行することが知られている。本実施例においては、CYP2D6のヒトPMの遊離肝細胞を用い、デキストロメトルファンについての代謝反応を検討し、PMのヒトの体内薬理動態が予測できるかどうかを考察した。

【0041】

使用したCYP2D6のPMの凍結遊離ヒト肝細胞 (ロット64) 及びEM (Extensive Metabolizer) の凍結ヒト遊離肝細胞 (ロット70) は、米国 In Vitro Technologies (IVT) 社で調製されたものであった。EMの凍結ヒト遊離肝細胞としては、CYP3A4の活性がPMの凍結ヒト遊離肝細胞ロット64と同程度のものを、IVT社が提供しているデータを参考にして選択した。入手した細胞は、両ロットともに1パイアルあたり、 6×10^6 細胞であった。

【0042】

インキュベーション培地は、Krebs Henseleitバッファー（塩化カルシウム2水和物（0.373 g/L）、重炭酸ナトリウム（2.1 g/L）、HEPES（1.5 g/L）を添加後、pH 7.4に調製）を用いた。凍結ヒト遊離肝細胞は、96ウェル・プレートに蒔き、培養液に浮遊させた状態で試験に供した。CYP2D6の基質であるデキストロメトルフアン（DM）を最終濃度0.08、0.4、2、10、及び50 μ Mとなるように加え、37℃で反応させた。1時間及び2時間後の反応液をサンプリングし、親化合物（DM）の他、デキストロルフアン（DEX：主にCYP2D6による代謝産物）、3-メトキシモルフィナン（3-MM：主にCYP3A4による代謝産物）をそれぞれ定量した。また、抱合体（Glucuronide）の定量に関しては、採取した反応液に β -グルクロニダーゼ／アリルサルファターゼを添加することで、加水分解して得られたDEXを定量し、加水分解前のDEXとの差を抱合体の量とした。培養液中の未変化体及び代謝物の測定には、LC/MS/MSを用いた。

【0043】

EM遊離肝細胞とPM遊離肝細胞それぞれのCYP3A4活性は、DMと同じ基質タイプに属すると考えられているミダゾラム（MDZ：midazolam）の4-水酸化活性を指標として比較した。CYP3A4に対する代謝試験の方法は、MDZを上記の方法に準じてインキュベーションし、4-ヒドロキシミダゾラム（4-OH MDZ）を定量することにより行なった。4-OH MDZの定量には、上記と同様LC/MS/MSを用いた。

【0044】

なお、LC/MS/MSの測定条件は以下である。HPLC：Waters 2790、MS：API 365 Sciex、カラム：YMC J'sphere ODS L80 2×35 mm、グラジエント：移動相A [CH_3CN ：10 mM $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4$ 水溶液=10：90]、移動相B [CH_3CN ：10 mM $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{NH}_4$ 水溶液=80：20]、条件[移動相の流量0.35 ml/分、サンプル導入後1分でA：B=100：0からA：B=0：100まで移動

相の組成を変化させ、その後、 $A : B = 0 : 100$ の組成で1分間流す。] M
S/MSの検出： $DM = 272.3 / 170.9$ 、 $DEX = 258.2 / 157.1$ 、 $3-MM = 258.2 / 215.0$ 、 $MDZ = 326.1 / 291.1$ 、 $4-OH \text{ MDZ} = 342.1 / 324.1$ 。

【0045】

実施例2：PM遊離ヒト肝細胞ロット64とEM遊離ヒト肝細胞ロット70におけるデキストロメトルファン（DM）濃度とデキストロルファン（DEX）生成速度（ $\text{pmol}/\text{分}/10^6\text{細胞}$ ）の関係

デキストロメトルファン（DM）濃度とデキストロルファン（DEX）生成速度（ $\text{pmol}/\text{分}/10^6\text{細胞}$ ）の関係を図2に示す。図2に示す生成速度は、1時間の生成量より算出した値により求めた。

【0046】

DMのCYP2D6に対する K_m （約 $2\mu\text{M}$ ）付近の濃度までは、PM肝細胞において代謝物であるDEXは検出されなかった。図1に示すように、DEXはDMからO-脱メチル化が進行して生成するが、この経路はCYP2D6により触媒される。したがってCYP2D6が欠損しているPMの肝細胞においては、この代謝経路の反応が起こらなかったと解せる。実際、臨床用量（ $20\text{mg}/\text{個体}$ 程度）におけるDM血中濃度付近（ $\sim 1\mu\text{M}$ ）においても、PMではDEXの生成は僅かであった。濃度を $10\mu\text{M}$ 、 $50\mu\text{M}$ と高めていくと、PM肝細胞でもDEXの生成が観測された。また、EMの肝細胞では、濃度依存的に代謝物DEXの生成速度が上昇した。

【0047】

実施例3：PM遊離ヒト肝細胞ロット64とEM遊離ヒト肝細胞ロット70におけるデキストロメトルファン（DM）濃度と3-メトキシモルヒナン（3-M）生成速度（ $\text{pmol}/\text{分}/10^6\text{細胞}$ ）の関係

CYP3A4が触媒するN-脱メチル化により生成する3-メトキシモルヒナン（3-MM）生成速度とデキストロメトルファン（DM）濃度の関係を図3に示す。EM肝細胞においては、3-MMの生成速度は、図2に示すDEX生成速度に比べ10分の1以下であり、ヒトの臨床結果と一致していた。一方、PM肝

細胞においては、3-MMの生成速度は、図2に示すDEX生成速度に匹敵していた。これは、CYP2D6のPMでは、O-脱メチル化反応が抑えられた結果、その補償的代謝経路としてN-脱メチル化が進行することを裏付けるものである。

【0048】

実施例4：PM遊離ヒト肝細胞ロット64とEM遊離ヒト肝細胞ロット70におけるデキストロメトルファン（DM）濃度とデキストロルファン抱合体（DEX-glucuronide）生成速度（pmol/分/10⁶細胞）の関係

デキストルファン抱合体の定量結果を図4に示す。PM遊離ヒト肝細胞ロット64とEM遊離ヒト肝細胞ロット70の両者においてグルクロン酸抱合反応が進行することが明らかとなった。

【0049】

実施例5：PM遊離ヒト肝細胞ロット64とEM遊離ヒト肝細胞ロット70におけるCYP3A4活性の比較

上述のようにEM遊離肝細胞とPM遊離肝細胞それぞれのCYP3A4活性を、DMと同じ基質タイプに属すると考えられているミダゾラム（MDZ：midazolam）の4-水酸化活性を指標として比較した。MDZを、DMに関して用いた方法に準じてインキュベーションし、4-ヒドロキシミダゾラム（4-OH MDZ）生成速度は、EM遊離肝細胞とPM遊離肝細胞において、それぞれ、26.6と18.2（pmol/分/10⁶細胞）であった。両肝細胞の活性値（生成速度）は3割程度の差であり、上記の値を用いて、EM、PMそれぞれの代謝結果を補正しても、実施例2～4に記載した代謝の挙動に関する上記考察に影響を与えるものではないことが確認された。

【0050】

【発明の効果】

以上、実施例2及び実施例3において述べたように、DMの2種の代謝産物3-MMとDEXの生成速度を測定した結果、両代謝物の比（3-MM/DEX）は、EM-PM間で大きな差が見られた。すなわち、CYP2D6 PM肝細胞においては、臨床結果と同様O-脱メチル化の補償的代謝が働き、3-MMの生

成速度がEMに比べて大きくなっていた。また、DEXのグルクロン酸抱合体も観察された。これらの事実は、定性的にヒトの臨床結果とよく一致している。したがって、CYP2D6のヒトPMの遊離肝細胞を用いることにより、PMのヒトの体内薬物動態が予測できることが分かる。代謝が明らかでない被験物質の評価においては実施例と同様の実験条件において、速度論的な解析（例えば、被験物質の消失速度を算出すること）により、PMの体内薬物動態の予測が可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

デキストロメトルファン（DM）の代謝経路を示す概略図である。

【図2】

PM遊離ヒト肝細胞とEM遊離ヒト肝細胞におけるデキストロメトルファン（DM）濃度とデキストロルファン（DEX）生成速度（ $\text{pmol}/\text{分}/10^6$ 細胞）の関係を表すグラフである。

【図3】

PM遊離ヒト肝細胞とEM遊離ヒト肝細胞におけるデキストロメトルファン（DM）濃度と3-メトキシモルヒナン（3-MM）生成速度（ $\text{pmol}/\text{分}/10^6$ 細胞）の関係を表すグラフである。

【図4】

PM遊離ヒト肝細胞とEM遊離ヒト肝細胞におけるデキストロメトルファン（DM）濃度とデキストロルファン抱合体（DEX-glucuronide）生成速度（ $\text{pmol}/\text{分}/10^6$ 細胞）の関係を表すグラフである。

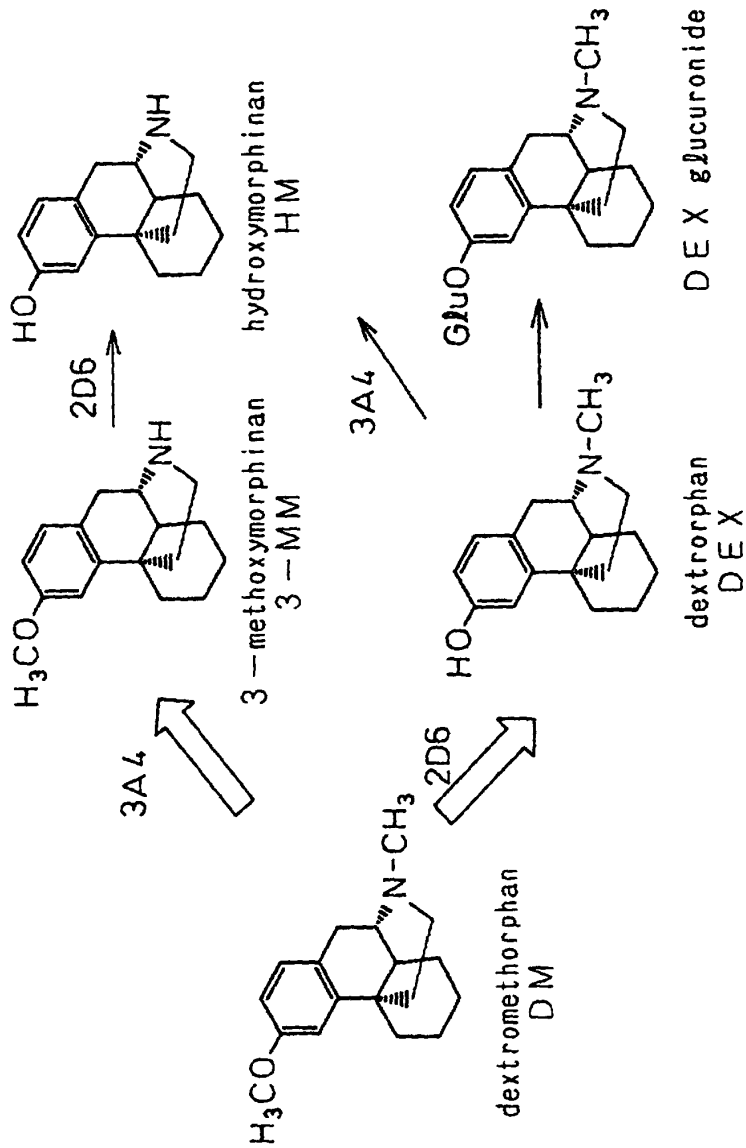
【書類名】

図面

【図 1】

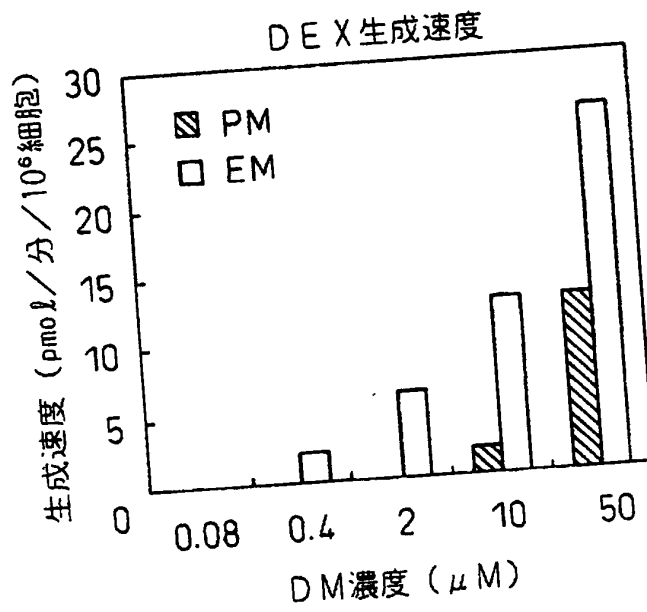
図 1

デキストロメトルファン (DM) の代謝経路



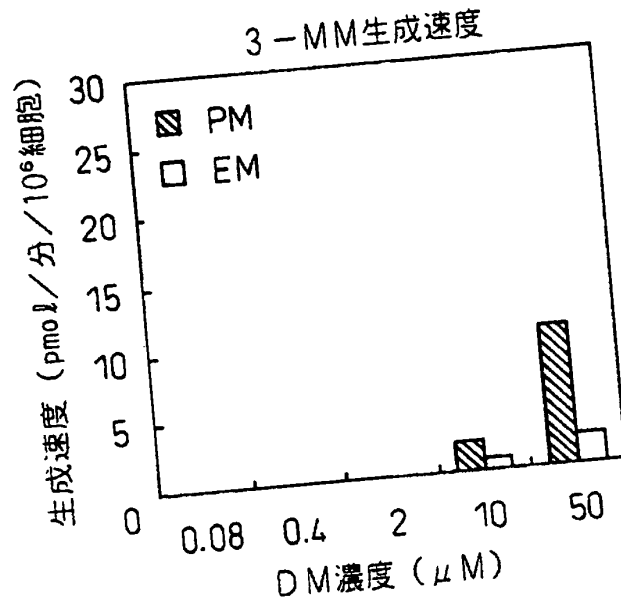
【図2】

図2
PM肝細胞及びEM肝細胞におけるテキストロメトルファン
(DM)濃度とテキストロルファン(DEX)生成速度の関係



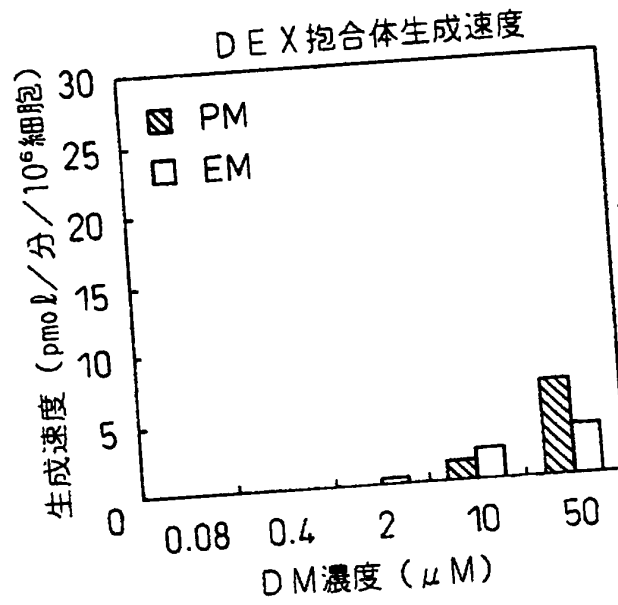
【図3】

図3 PM肝細胞及びEM肝細胞におけるテキストロメトルファン(DM)濃度と3-メトキシモルヒナン(3-MM)生成速度の関係



【図4】

図4 PM肝細胞及びEM肝細胞におけるテキストロメトルファン
(DM)濃度とテキストロルファン抱合体
(DEX glucuronide)生成速度の関係



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 遺伝子多型を有する薬物代謝酵素チトクロムP450のPMの肝細胞を用いた、PMの体内薬物動態を予測するための新規評価方法の提供。

【解決手段】 遺伝多型が知られている薬物代謝酵素チトクロムP450のうち、CYP2D6のPMの肝細胞を用いることにより、PMの体内薬物動態（代謝）が予測できる。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000204343]

1. 変更年月日

1990年 8月10日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都新宿区西新宿2丁目1番1号

氏 名

ファイザー製薬株式会社